

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 31/70  
// C 07 H 19/06

識別記号  
ADU

庁内整理番号  
6675—4C  
7252—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)3月23日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ 抗腫瘍剤

⑮ 特 願 昭56—146393

⑯ 出 願 昭56(1981)9月18日

特許法第30条第1項適用 1981年7月発行キ  
ヤンサー・ケモセラピー・アンド・ファーマ  
コロジ、第6巻、第1号、第19～23頁に発

表

⑰ 発 明 者 実吉峯郎  
札幌市北区北7条西9丁目中央  
第2宿舍2—102  
⑱ 出 願 人 三井製薬工業株式会社  
東京都中央区日本橋三丁目12番  
2号

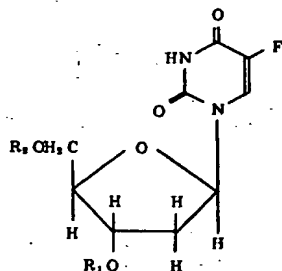
明 細 書

1. 発明の名称

抗腫瘍剤

2. 特許請求の範囲

一般式



(1)

(但し、式中  $R_1$ 、 $R_2$  は同一または異なつてよい、炭素数6個以上からなる脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を表わす。)

で示される5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3',5'-ジエステル類から選ばれる化合物を有効成分として含有することを特徴とする抗

腫瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は抗腫瘍剤に関するものであり、本発明の目的は、低用量で高い治療効果を発揮しかつ安全性の高い抗腫瘍剤を提供することにある。

近年、臨床上汎用されている抗腫瘍剤として、5-フルオロウラシル類があり、その有効性に鑑みて新たに種々の5-フルオロウラシル類が開発されつつある。

しかしながら、5-フルオロウラシル類を骨格とする化合物を有効成分として含有する現存の抗腫瘍剤には、それぞれ一長一短があり、効果が強いものの毒性及び副作用が著しいもの、毒性及び副作用は比較的少ないが効果が十分でないものなど様々で、さらにすぐれた5-フルオロウラシル類の開発が待たされてる。

一方、5-フルオロウラシルの抗腫瘍作用の機序については、5-フルオロウラシルが生体内で5-フルオロウリジン、さらには5-フルオロ-2'-デオキシウリジン等の中間代謝物に

交換され、究極的には、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンを介して生成される、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンモノホスフェートがチミジレートシンセターゼの強力な拮抗阻害剤として作用するため、腫瘍細胞のデオキシリボ核酸の合成が阻止され、効果が発現することが知られている。

したがって、5-フルオロウラシル類の新規な抗腫瘍剤開発においては、上述の5-フルオロウラシルの中間代謝物である5-フルオロウリジンあるいは5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに着目し、これらの誘導体の中から有用性を示す新規抗腫瘍剤を見い出そうとする研究も活発に行われてきている。

特に、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに注目した研究では、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンが *in vitro* のマウス由来の樹立細胞株の増殖阻害活性において、同一モル濃度で、5-フルオロウラシルの100倍以上の活性があること、また同様に5-フルオロウリ

ジンに対しても10~100倍の活性を有することが報告されている〔Cancer (philad.), 35, 1121(1975), Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 71(1976), J. Cell. Comp. physiol., 60, 109(1962), Cancer Research 18, 730(1958)〕。

しかしながら、担癌動物を用いた *in vivo* の抗腫瘍効果に関する研究では、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは *in vitro* の結果とは逆に、5-フルオロウラシルおよび5-フルオロウリジンのいずれに対しても投与した担癌動物の延命効果において明らかに劣ることが報告されている〔Cancer Research, 19, 494(1959), Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y., 97, 470(1958), Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y., 104, 127(1960), Ann. N.Y. Acad. Sci., 76, 575(1958)〕。

また、上述の *in vivo* の抗腫瘍効果を一部裏付ける知見として、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは、ヒトおよびマウスに投与した

場合、血中濃度の半減期が著しく短いこともよく知られている〔Bull. Cancer (Paris), 66, 67(1979), Cancer Research, 32, 1045(1972), Clin. Pharmacol. Ther., 5, 581(1964), Bull. Cancer (Paris), 66, 75(1979), Cancer Research, 38, 3479(1978)〕。

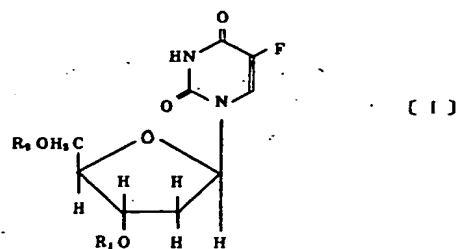
ところで、本発明者らは最近、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの腫瘍細胞に対する作用態度を明らかにするため、マウスリンパ腫細胞を用いて5-フルオロウリジンと比較する形で詳細な検討を行った。

その結果、*in vitro* において5-フルオロ-2'-デオキシウリジンで長時間にわたって持続浸漬処理(15時間以上)された腫瘍細胞は5-フルオロウリジンの $\frac{1}{16}$ という低濃度で増殖が阻止されるが、短時間の浸漬処理(1時間)では逆に5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは細胞増殖を阻止するために5-フルオロウリジンより16倍高い濃度を要するという事実を

見い出し、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの抗腫瘍効果は腫瘍細胞への5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの浸漬処理時間に大きく依存すること、またそれ故5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに担癌生体における体内貯留時間が長くなるような性質を付与することが出来れば *in vivo* の抗腫瘍効果が著しく増大する可能性が示唆された〔Europ. J. Cancer 16, 1087(1980)〕。

そこで、本発明者らは上述の知見に基づいて、体内貯留性にすぐれ、かつ高い抗腫瘍活性と安全性を有する5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの誘導体を得るべく、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3'および5'部位をエステル化したマスク型化合物について鋭意検索した結果、本発明の化合物が著しく低用量で高水準の抗腫瘍効果を示し、かつ安全係数が大で、抗腫瘍効果を裏付ける血中濃度の持続性も良好であることを見い出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は一般式



(但し、式中  $R_1$ 、 $R_2$  は同一または異なつてよい、 $R$  は炭素数6個以上からなる脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を表わす。)

で示される化合物を有効成分として含有することを特徴とする抗腫瘍剤にかかわる。

さらに、上述の一般式〔1〕で示され、かつマウス白血病L-1210に対して5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの10倍乃至100倍以上の抗腫瘍効果を有する5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3',5'-ジエステル類から選ばれた化合物を有効成分として含有するこ

とに導入した5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3',5'-ジエステル類が抗腫瘍効果を示す用量の $1/10 \sim 1/100$ という極めて低用量で、強い延命効果を示すばかりでなく、安全係数も高く、かつ投与時の体内持続性も顕著にすぐれていることが示される。

例えば、3',5'-ジバルミトイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジトルオイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは、マウス白血病L-1210を移植した担癌マウスの延命日数を30%増加させるに要する投与量(ILS<sub>50</sub>)が同じ延命効果を示す5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの $1/100$ 以下(それぞれ0.45、0.37mg/kg/日)と極めて低用量でよく、また最大延命効果を示すのに要する投与量(ILS<sub>max</sub>)が5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの $1/30$ 以下の量と少ない。

さらに、ILS<sub>max</sub>/ILS<sub>50</sub>で示される治療係数が親化合物である5-フルオロ-2'-デオキ

とを特徴とする抗腫瘍剤に関する。

本発明の化合物は著しく低用量で高水準の抗腫瘍作用を示す有用な医薬化合物であり、上述の一般式〔1〕で示される化合物であつて、例えば一般式〔1〕において $R$ がヘキサノイル基、バルミトイル基、ベンゾイル基、トルオイル基およびパラクロベンゾイル基等である化合物があげられる。

本発明化合物の具体例としては、3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジバルミトイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジクロロベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンなどがある。

本発明によれば、一般式〔1〕で示される化合物は、抗腫瘍効果をマウス白血病L-1210を移植した担癌マウスの延命効果で調べると、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンあるいは炭素数6個未満の脂肪族アシル基3'および5'部

シウリジンのそれぞれ3.3倍、4倍と安全性も高い。

また、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンが5分程度の血中半減期をもつて、著しく早期に血中より消退するのに対して、両化合物は投与後の血中濃度においても、腫瘍細胞の増殖を阻止するに足る5-フルオロ-2'-デオキシウリジン活性濃度を48時間以上持続するという特徴が見い出されており、両化合物の高い抗腫瘍効果を裏付けている。

なお、本発明の化合物には公知化合物が含まれている。例えば、3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジバルミトイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは、バイオケミカル、ファーマコロジー、第14巻、1605頁、1965年に抗腫瘍活性を有することが示されているが、上述の報告によればこれらの化合物はいずれも親化合物の5-フルオロ-2'-デオ

キシウリジンが抗腫瘍効果を示す10~40 mg/kg/日の投与量の範囲で活性測定を試みているだけで、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べて有意に高水準の抗腫瘍効果を有する有用性の高いものであることを見出すには至っていない。

本発明の化合物はいずれも本発明者らによつてはじめて上述の如く低用量で高度の有用性を示すことが見いだされ、医薬としての適用価値があることがわかった。

本発明の化合物は、例えば、バイオケミカルフアーマコロジー、第14巻、1605頁、1965年に示されている如く、いずれも公知の方法で容易に合成することが出来る。かくして得られる本発明の化合物は医薬として適用する場合には経口もしくは非経口的に投与することが出来る。経口投与の場合には、例えば、錠剤、散剤、カプセル、顆粒剤等とすることが出来、また非経口的に投与する場合には、例えば、注射用製剤もしくは坐薬として適用することが出

来る。また、製剤化にあつては本発明の化合物を2種以上配合させることも可能であり、投与にあつて、本発明の化合物を1種のみ単用あるいは2種以上を適宜選んで併用投与することも出来る。

かかる種類の投与剤型の中に配合させる本発明の化合物の量は、3',5'部位のエステルの種類に応じて特性が異なるので、特に限定することが出来ないが、臨床用量は1人1日当り0.3~500mgの範囲が望ましい。

以下に実験例、実施例をもつて、本発明の内容を具体的に説明する。

#### 実験例1

5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3',5'-ジエステル類の抗腫瘍活性

本発明の化合物3',5'-ヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジパルミトイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジベンゾイル-5-

フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジトルオイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジクロロベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンについて、マウス白血病L-1210に対する抗腫瘍効果を親化合物の5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび炭素数6個未満の脂肪族アシル基を配した3',5'-ジアセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジプロピニル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジブチリル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンと比較した。

移植7日目のマウス白血病L-1210腹水腫瘍細胞10<sup>6</sup>個をBDF<sub>1</sub>マウス(619~22g、1群:6匹)の腹腔内に移植し、実験に供した。

腫瘍細胞移植24時間後より、1日1回5日間薬剤を連続腹腔内投与した。

薬剤の抗腫瘍効果は、薬剤投与群の生存期間を対照群(薬剤無投与)のそれに対する増

加割合で示した。

すなわち、対照群に比し30%生存期間を延長させるに要する薬剤投与量をILS<sub>30</sub>とし、最大延命率(Max. ILS(%))を示すに要する投与量をILS<sub>max</sub>として表わした。またILS<sub>max</sub>/ILS<sub>30</sub>を治療係数としてその薬剤の安全性を示す指標とした。

結果は表1の通りである。

本発明の化合物はいずれも5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの1/10乃至1/100という極めて低用量で高い抗腫瘍効果を示し、また安全性もすぐれていた。

表1 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3', 5'-ジエステル類の抗癌活性

化 合 物	抗癌活性		Max. ILS	治療 係数
	ILS <sub>50</sub>	ILS <sub>max</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ )		
5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	50	100	54	2.0
3', 5'-ジアセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	100	300	44	3.0
3', 5'-ジプロピオニル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	140	300	59	2.1
3', 5'-ジブチリル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	190	300	40	1.6
3', 5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	2.3	10	38	4.3
3', 5'-ジシステミル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.45	3.0	56	6.7
3', 5'-ジベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.30	1.0	47	3.3
3', 5'-ジトルオイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.37	3.0	60	8.1
3', 5'-ジクロロベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.25	1.0	45	4.0

実験例 2

5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3', 5'-ジエステル類の血中濃度動態  
本発明の化合物3', 5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3', 5'-ジパルミトイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3', 5'-ジトルオイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンについて、マウスにおける血中濃度動態を5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3', 5'-ジアセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンと比較した。

薬剤は生理食塩水に溶解し、BDF<sub>1</sub>マウスに40  $\mu\text{M}/\text{kg}$  (5-フルオロ-2'-デオキシウリジン当量換算)の投与量で腹腔内投与し、投与後15分、30分、60分および2、3、12、48時間に採血した。得られた血漿中の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン活性濃度は *in vitro* のマウスリンパ腫L-5178 Y細胞の増殖阻害割合によりバイオアッセイ

した。

結果は表2に示す通りである。

本発明の化合物はいずれも腫瘍細胞に対して増殖阻害を示すに足る5-フルオロ-2'-デオキシウリジン活性濃度を著しく長時間維持した。

表2 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3', 5'-ジエステル類の血中濃度動態

化 合 物	血 中 濃 度 (5-フルオロ-2'-デオキシウリジン当量: $\mu\text{M}$ )						
	15分	30分	1時間	2時間	3時間	12時間	24時間 48時間
5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	12.26	4.36	0.39	0.022	0.0017	-	-
3', 5'-ジアセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	10.7	2.53	0.19	0.017	0.0034	-	-
3', 5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	4.95	3.58	2.97	1.56	0.48	0.034	0.0122 0.0051
3', 5'-ジシステミル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.48	0.35	0.23	0.21	0.17	0.047	0.032 0.022
3', 5'-ジトルオイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.48	0.25	0.17	0.15	0.12	0.074	0.049 0.044

つぎに本発明の抗癌剤の処方を実施例で示す。

## 実施例1 錠剤

本発明の化合物	50mg
乳糖	50mg
コーンスターチ	30mg
エチルセルロース	10mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	57mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
計	200mg

本錠剤は通常行われるフィルムコーティングを行つても差支なく、さらに糖衣を行うこともできる。

## 実施例2 カプセル剤

本発明の化合物	100mg
乳糖	97mg
結晶セルロース	50mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
計	250mg

## 実施例3 顆粒剤

本発明の化合物	50mg
乳糖	587mg
エチルセルロース	10mg
コーンスターチ	250mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	100mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
計	1000mg

## 実施例4 注射剤

本発明の化合物の水溶液 (pH 6.0~7.5) で1mlに本発明の化合物0.3mg~100mgを含む。

特許出願人

三井製薬工業株式会社